



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **62012760 A**(43) Date of publication of application: **21.01.87**

(51) Int. Cl.

**C07D215/56**  
**C07D401/04**  
**// A61K 31/47**  
**A61K 31/495**  
**C07C 87/34**  
**C07C121/52**  
**(C07D401/04 , C07D215:00 ,**  
**C07D241:00 )**

(21) Application number: **60280427**(22) Date of filing: **13.12.85**

(30) Priority: **14.12.84 JP 59264221**  
**26.02.85 JP 60 37008**

(71) Applicant: **DAI ICHI SEIYAKU CO LTD**

(72) Inventor: **HAYAKAWA ISAO**  
**SHINKO SHOGO**  
**YOKOHAMA SHUICHI**  
**IMAMURA MASAZUMI**

(54)

**1-(2-HALOGENOCYCLOPROPYL)QUINOLINECAR**  
**BOXYLIC ACID DERIVATIVE**

F; X<sup>2</sup> is H).

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&amp;Japio

(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are halogen or H; X<sup>3</sup> is halogen; R<sup>1</sup>WR<sup>3</sup> are H or lower alkyl) and a salt thereof.

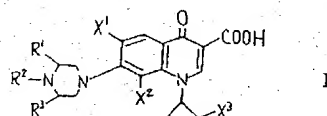
## EXAMPLE:

1-(cis-2-Fluorocyclopropyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid.

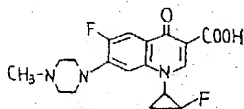
USE: A medicine, useful particularly as an antimicrobial agent, having powerful antimicrobial activity and expected to have oral absorbability and in vivo movement.

## PREPARATION:

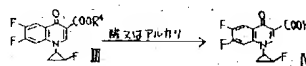
For example, 1-(2-fluorocyclopropyl)-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid ester expressed by formula III (R<sup>4</sup> is lower alkyl) is hydrolyzed under acidic or alkaline conditions to give a carboxylic acid expressed by formula IV, which is then reacted with a (substituted) piperazine in a solvent to afford the aimed compound expressed by formula I (X<sup>1</sup> and X<sup>3</sup> are



I



II



V

## ⑫ 公開特許公報(A) 昭62-12760

⑤ Int. Cl.

C 07 D 215/56  
401/04

識別記号

庁内整理番号

8413-4C  
7431-4C※

⑬ 公開 昭和62年(1987)1月21日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑭ 発明の名称 1-(2-ハロゲンノシクロプロピル)キノリンカルボン酸誘導体

⑯ 特 願 昭60-280427

⑰ 出 願 昭60(1985)12月13日

優先権主張 ⑱ 昭59(1984)12月14日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭59-264221

㉑ 発 明 者 早 川 勇 夫 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉒ 発 明 者 新 子 省 吾 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉓ 発 明 者 横 浜 秀 一 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉔ 発 明 者 今 村 正 純 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉕ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
最終頁に続く

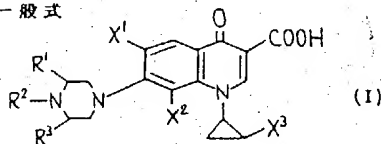
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

1-(2-ハロゲンノシクロプロピル)キノリンカル  
ボン酸誘導体

## 2. 特許請求の範囲

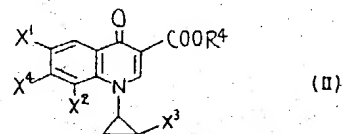
## (1) 一般式



(式中、X<sup>1</sup>はハロゲン原子または水素原子を意味し、X<sup>2</sup>はハロゲン原子または水素原子を意味し、X<sup>3</sup>はハロゲン原子を意味する。R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味し、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味し、R<sup>3</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する)で表わされる化合物およびその塩

(2) 1-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸またはその塩である特許請求の範囲第1項の化合物

## (3) 一般式



(式中、X<sup>1</sup>はハロゲン原子または水素原子を意味し、X<sup>2</sup>はハロゲン原子または水素原子を意味し、X<sup>3</sup>はハロゲン原子を意味し、X<sup>4</sup>はハロゲン原子を意味する。R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する)で表わされる化合物

(4) 1-(2-フルオロシクロプロピル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸である特許請求の範囲第3項の化合物

## 3. 発明の詳細な説明

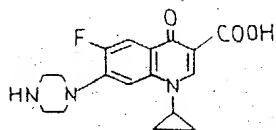
## 産業上の利用分野

本発明は、医薬品、特に抗菌剤として有用なキノリンカルボン酸骨格を有する新規な化合物およびその製造中間体に関する。

## 従来技術

抗菌活性を有し、キノリンカルボン酸骨格をもつ化合物で本発明と最も近い技術としては特開昭

58-74667号(実施例3の化合物がシプロフロキサシン(1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキノリン-3-カルボン酸)、特開昭59-163363号、特開昭59-130880号および特開昭59-212474号公報があり、その中でもシプロフロキサシン



は優れた抗菌力を有し、抗菌剤としての市販が近いと言われている。

本発明の化合物は、1位シクロプロピル基に更にハロゲン原子が置換している点が構造的特徴である。

#### 発明が解決しようとする問題点

本発明者は、この系統の化合物の物理化学的性質と腸管吸収との関係を鋭意検討した結果、シクロプロピル基の2位にシス配位でハロゲン特にフッ素を導入した化合物が、有意に脂溶性が深じ、かつ水に対する溶解度も向上するとの知見を得、

ゲン原子とキノリン母核はシス配位のものがトランス配位のものに比して抗菌力が優れている。

本発明の中心化合物及びこれと構造の似た化合物の抗菌活性を最終頁の表1に示す。

なお、試験方法は日本化学療法学会指定の標準法に準じた。

抗菌化合物としては、強い抗菌力と低い毒性を有することが必要であるが、その上に腸管からの吸収がよく血中濃度が十分に上ることも必要である。そのためには、十分な水溶性と脂溶性が必要である。

しかし、脂溶性が大きすぎると副作用が発現しやすくなる。従って脂溶性は水溶性とバランスよくあることが望ましく、このバランスは、例えばpH7.4のホスフェートバッファークロロホルムとの分配係数を測定することによりおおよそを知ることができる。

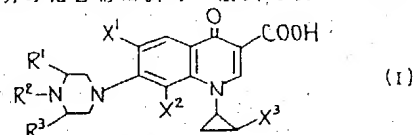
なお、腸管吸収は例えば、ラットを用いて測定することができる。

本発明化合物のうち特に優れたものは、X<sup>2</sup>が水

この特性により本発明化合物が適度な脂溶性と水に対する溶解度を有することを見出し、この発明を完成させた。すなわち、本発明化合物は強い抗菌性を有するほか良好な経口吸収性と生体内動態が期待でき医薬品として有用である。

#### 発明の構成

本発明の化合物は次の一般式で表わされる。



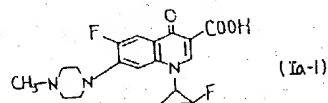
本発明化合物(I)の置換基について述べる。

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>がハロゲン原子を意味する場合のハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素および碘素があるが、特にフッ素が好ましい。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素または低級アルキル基を意味するが、低級アルキルとしては炭素原子1乃至6個程度の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル特にメチル、エチル、プロピルが適当であり、メチルが最も適当である。

本発明化合物のシクロプロピル基の2位のハロ

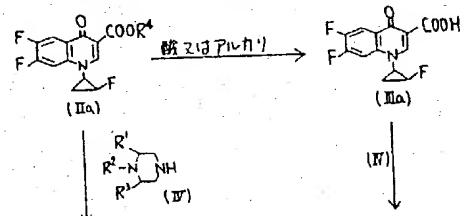
素でX<sup>1</sup>とX<sup>3</sup>がフッ素の化合物であり、その場合R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が水素でR<sup>3</sup>がメチルの化合物すなわち、

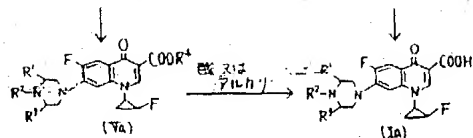


が最も好ましい化合物である。

化合物(I)の塩としては、メタンスルホン酸、酢酸、グルコン酸の如き有機酸との塩、もしくは塩酸、硫酸の如き無機酸との塩、さらにナトリウム、カリウム、カルシウムの如きアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属との塩が具体例として挙げられる。又、化合物(I)は、水和物としても存在し得る。

次に本発明化合物の製造法を、X<sup>1</sup>とX<sup>3</sup>がFでX<sup>2</sup>がHの化合物の一例を示して説明する。





(式中  $R^1$ ,  $R^2$  および  $R^3$  は前記に同じ、 $R^4$  は低級アルキル基を意味する)

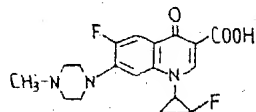
すなわち、1-(2-フルオロシクロプロピル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エステル (IIa) を酸性条件下またはアルカリ性条件下で加水分解すると、相当するカルボン酸 (IIIa) が生成する。このものにピペラジンあるいは置換ピペラジン (IV) を反応させると収率よく目的化合物 (Ia) が得られる。

反応はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ピリジン、3-メトキシブタノール等の溶媒中で行うことができ、室温乃至 150℃、好ましくは 40～120℃ の温度範囲で行うと、30分～5時間、通常は 30分～2時間で化合物 (Ia) が生成する。又、化合物 (IIa) を上記と同一条件下で、ピペラジンあるいは置換ピペラジン (IV) と反応させた後、生成した化合物 (Va) を単離精製する

収率よく 1-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (IIa;  $R^4 = C_2H_5$ ) が得られる。 $X^1, X^2, X^3$  および  $R^4$  が上記以外の化合物も同様にして製造することができる。

代表例として示した化合物 (IIa;  $R^4 = C_2H_5$ ) は種々のアミン類を反応させて 7位の置換基の異なる化合物を製造することができ、極めて有用な中間体化合物である。また、ここに用いたシス-1-アミノ-2-フルオロシクロプロパンも新規化合物であり、その製造法は参考例に示す。

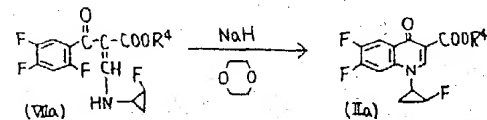
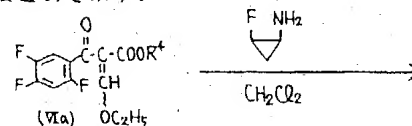
**実施例 1:** 1-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



1-1) 1-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-

ことなく酸性またはアルカリ性条件下で加水分解しても同様に化合物 (Ia) を得ることができる。

次に原料化合物の製造法として化合物 (IIa) の製造例を示す。



すなわち、3-エトキシ-2-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステル (VIa;  $R^4 = C_2H_5$ ) に、シス-1-アミノ-2-フルオロシクロプロパンを (またはそのトリフルオロ酢酸塩を適当な塩基、例えば等モル以上のトリエチルアミンの存在下) 作用させ、得られる 3-(シス-2-フルオロシクロプロピル) アミノ-2-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステル (VIIa;  $R^4 = C_2H_5$ ) を無水ジオキサン溶媒下、等モルの水素化ナトリウムを 20～50℃ で添加することにより、

6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (IIIa) 96mg をジメチルスルホキシド 5ml に溶解し、N-メチルピペラジン 0.5ml を加え 110℃ で 30 分間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣をエーテルで数回洗浄後、濃アンモニア-エタノールから再結晶すると、融点 245～252℃ (分解) の目的物 52mg が得られた。

元素分析値  $C_{18}H_{19}F_7N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$  として

計算値 C 58.06, H 5.41, N 11.28

分析値 C 58.25, H 5.06, N 11.56

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

1.7～2.1 (2H, m,  $-CH_2-CHF$ )

2.38 (3H, s,  $>N-CH_3$ )

2.7 (4H, br, s, 1/2 ピペラジン環プロトン)

3.8～4.1 (1H, m,  $-CH-N<$ )

5.43 (1H, dm,  $J=66Hz$ ,  $-CHF$ )

7.55 (1H, d,  $J=8Hz$ ,  $C_8-H$ )

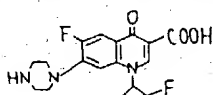
7.98 (1H, d,  $J=12Hz$ ,  $C_5-H$ )

8.82 (1H, s,  $C_2-H$ )

1-2) 1-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-

6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル62mgをジメチルスルホキシド 5mlに溶解し、N-メチルピペラジン 70mgを加えて 110℃で 1時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣を少量の水、エタノールで洗浄した後単離することなく、酢酸-塩化酸 (1:2) 3mlを加え 120℃で 1時間反応させ加水分解した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加えて析出物を回収し、エタノールおよびエーテルでよく洗浄後、塩アンモニウム-エタノールから再結晶して目的物22mgを得た。

実施例2: 1-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



実施例1の1-1と同様にして原料78mgから目的物42mgを得た。融点 260 ~ 263℃ (分解)  
元素分析値  $C_{17}H_{17}F_2N_3O_3 \cdot 5/4H_2O$  として

2.9 ~ 3.7 (7H, m, ピペラジン環プロトン)  
3.85 ~ 4.0 (1H, m,  $-\dot{C}HN<$ )  
5.37 (1H, d,  $J=67Hz$ ,  $-\dot{C}HF$ )  
7.48 (1H, d,  $J=7Hz$ ,  $C_8-H$ )  
7.94 (1H, d,  $J=14Hz$ ,  $C_5-H$ )  
8.78 (1H, s,  $C_2-H$ )

実施例4: 1-(2-フルオロシクロプロピル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
(I;  $R^1=R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $X^1=X^2=X^3=F$ )

4-1) 1-(2-フルオロシクロプロピル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸60mgをジメチルスルホキシド 3mlに溶解し、N-メチルピペラジン100mgを加え、110℃で 1時間加熱攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムと水で分配し、クロロホルム層を乾燥後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム-エタノールより再結晶すると目的物25mgが得られた。融点 251 ~ 253℃ (分解)  
元素分析値  $C_{18}H_{18}F_3O_3 \cdot 1/4H_2O$  として

計算値 C 54.91, H 5.29, N 11.30

分析値 C 54.83, H 4.78, N 11.22

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

1.7 ~ 2.2 (2H, m,  $-\dot{C}H_2-\dot{C}HF$ )  
2.9 ~ 3.1 (4H, m, 1/2 ピペラジン環プロトン)  
3.2 ~ 3.5 (4H, m, 1/2 ピペラジン環プロトン)  
3.8 ~ 4.0 (1H, m,  $-\dot{C}H-N<$ )  
5.36 (1H, d,  $J=65Hz$ ,  $-\dot{C}HF$ )  
7.48 (1H, d,  $J=7.5Hz$ ,  $C_8-H$ )  
7.92 (1H, d,  $J=14Hz$ ,  $C_5-H$ )  
8.76 (1H, s,  $C_2-H$ )

実施例3: 1-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
(I;  $R^1=R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $X^1=X^2=F$ ,  $X^3=H$ )

実施例1の1-1と同様にして原料38mgから目的物25mgを得た。融点 240℃から徐々に分解

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

1.11 (3H, d,  $J=7Hz$ ,  $-\dot{C}H_3$ )  
1.6 ~ 2.1 (2H, m,  $-\dot{C}H_2-\dot{C}HF$ )

計算値 C 56.03, H 4.83, N 10.89

分析値 C 56.22, H 4.70, N 10.85

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

1.6 ~ 2.1 (2H, m,  $\dot{C}H_2\dot{C}HF$ )  
2.28 (3H, s,  $-\dot{N}CH_3$ )  
2.51 (4H, m, 1/2 ピペラジン環プロトン)  
4.1 ~ 4.3 (1H, m,  $-\dot{C}HN<$ )  
5.17 (1H, d,  $J=66Hz$ ,  $>\dot{C}HF$ )  
7.88 (1H, dd,  $J=12Hz, 2Hz$ ,  $C_5-H$ )  
8.78 (1H, s,  $C_2-H$ )

4-2) 1-(2-フルオロシクロプロピル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル65mgをジメチルスルホキシド 5mlに溶解し、N-メチルピペラジン70mgを加え、110℃で 1時間加熱攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣を少量の水、エタノールで洗浄した後、単離することなく、酢酸-塩化酸 (3:1) 4.5mlを加え、120℃ 1.5時間反応させ、加水分解した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加えて溶解し、クロロホルムと振り分けた後、水層

を炭酸水素ナトリウムで強塩基性とし、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去後、残渣をクロロホルム-エタノール混液で再結晶すると目的物20mgが得られた。

実施例5: 1-(2-フルオロシクロプロピル)-8,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 ( $R^1=R^2=R^3=H$ ,  $X^1=X^2=X^3=F$ )

実施例1の1-1と同様にして原料63mgから目的物20mgを得た。融点 239 ~ 245℃ (分解)

元素分析値  $C_{17}H_{13}F_5O_3 \cdot 3/4H_2O$  として

計算値 C 53.61, H 4.63, N 11.03

分析値 C 53.38, H 4.71, N 10.87

NMR(NaOD)  $\delta$  (ppm):

1.6 ~ 1.9 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CHF}$ )

2.96, 3.35 (each 4H, m, ピペラジン環プロトン)

5.1 ~ 5.3 (0.5H, m, 1/2  $>\text{CHF}$ )

7.78 (1H, dd,  $J=12\text{Hz}, 2\text{Hz}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ )

8.51 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ )

実施例6: 1-(2-フルオロシクロプロピル)-8,8-

300,400ml)と分配し、N-メチルピロリドンを除去了。ベンゼン層を乾燥後、ベンゼンを減圧留去して得た油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン溶出物として透明液体の2,4,5-トリフルオロベンゾニトリル5.8gを得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2250 (CN)

NMR  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  ppm:

7.05 ~ 7.35 (1H, m,  $\text{C}_3\text{-H}$ )

7.40 ~ 7.66 (1H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ )

このものの5.8gを80% 硫酸20mlに溶解し、30分加熱還流した。冷後反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。芒硝乾燥後溶媒を留去すると2,4,5-トリフルオロベンズアミド5.32g

(IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3540, 3410 ( $\text{NH}_2$ ), 1675 ( $\text{C=O}$ ),

融点 113 ~ 115℃) が得られた。これを精製することなく濃硫酸 8.1mlに溶解し、氷水冷下亜硝酸ソーダ3.8gの水溶液18mlをゆっくり滴下した。滴

ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 ( $R^1=R^2=H$ ,  $R^3=\text{CH}_3$ ,  $X^1=X^2=X^3=F$ )

実施例1の1-1と同様にして原料35mgから目的物28mgの無色結晶(水から再結晶)を得た。

融点 240℃から徐々に分解。

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

1.1 (3H, broad d,  $-\text{CH}_3$ )

1.6 ~ 2.1 (2H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CHF}$ )

4.0 ~ 4.3 (1H, m,  $>\text{CH-N}<$ )

5.16 (1H, dm,  $J=64\text{Hz}$ ,  $>\text{CHF}$ )

7.90 (1H, dd,  $J=12\text{Hz}, 2\text{Hz}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ )

8.79 (1H, broad s,  $\text{C}_7\text{-H}$ )

参考例1

1-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゼン 11gおよびシアン化第一銅6gのN-メチルピロリドン懸濁液を封管中、浴温 170 ~ 190℃で4時間反応させた。懸濁液は黒褐色に着色し溶液となった。反応液にベンゼン 500mlを加えて析出物を濾去し、濾液にさらにベンゼン 500mlを加え、水 12 (300,

下後、水浴にて30分加熱し、冷後クロロホルムで抽出し、芒硝乾燥後、溶媒を留去すると2,4,5-トリフルオロ安息香酸 5.16g (融点95.5 ~ 96.5℃) が得られた。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3450 ~ 2500 (OH), 1705 ( $\text{C=O}$ )

NMR  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  ppm:

6.90 ~ 7.25 (1H, m,  $\text{C}_3\text{-H}$ )

7.71 ~ 8.00 (1H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ )

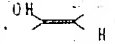
11.05 (1H, s, COOH)

2,4,5-トリフルオロ安息香酸3.4gおよび塩化チオニル10mlを無水ベンゼン20mlに加え2時間還流した。溶媒留去後、3回ベンゼンを加え過剰の塩化チオニルを共沸にて留去し、2,4,5-トリフルオロベンゾイルクロリドとした。一方、マグネシウムエトキシド2.2gおよびマロン酸ジエチル3.1gの無水エーテル30mlの懸濁液を1時間還流し、冷後この懸濁液を攪拌しつつ、これに先に得られた酸クロリドの無水エーテル溶液15mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応後希塩酸酸性とし、酢酸

エチル 150ml (50×3)で抽出し、遠心乾燥し、ろ液を留去した。得られた残渣をジオキサン50mlに溶解し、触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え、24時間加熱した。冷後反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム 200mlで抽出した。クロロホルム抽出液を遠心乾燥後ろ液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン溶出物として2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステル2.1gを得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1735 and 1690 (C=O)

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm

- 1.27 (1/2×3H, t, J=6.5Hz, 1/2×CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)
- 1.36 (1/2×3H, t, J=6.5Hz, 1/2×CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)
- 3.95 (1/2×2H, d, J=3.2Hz, COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et)
- 4.22 (1/2×2H, q, J=6.5Hz, 1/2×-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)
- 4.28 (1/2×2H, q, J=6.5Hz, 1/2×-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)
- 5.82 (1/2×1H, s, )
- 6.83~7.20 (1H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H)

オロシクロプロピルアミノ-2-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-アクリル酸エチルエステル (VIIa): R<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 540mg を得た。融点 91~92℃

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

計算値 C 54.39, H 3.96, N 4.23

分析値 C 54.40, H 3.96, N 4.27

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

- 1.09 (3H, t, J=7Hz, -CH<sub>3</sub>)
- 1.2 ~ 1.5 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CHF)
- 2.9 ~ 3.1 (1H, m, -CH-NH-)
- 4.10 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)
- 4.75 (1H, d, J=64Hz, -CHF)
- 6.8 ~ 7.0 (1H, m, 芳香環プロトン)
- 7.2 ~ 7.4 (1H, m, 芳香環プロトン)
- 8.27 (1H, d, J=14Hz, オレフィンプロトン)
- 10.8 ~ 11.0 (1H, m, -NH)

この化合物の260mg を無水ジオキサン10mlに溶解し室温攪拌下 50%水酸化ナトリウム38mgを加えた。30分後ジオキサンを留去しクロロホルムを加え10% クエン酸、次いで1N塩酸及び水で洗い、遠心

7.55~7.90 (1H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H)

12.69 (1/2H, s, -OH)

而後ろ過で得たエステル体1.36g およびオルトギ酸エチル 1mlの無水酢酸溶液 5.1mlを1時間加熱回流した。反応後ろ液を減圧留去し、さらに減圧にて充分乾燥すると3-エトキン-2-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-アクリル酸エチルエステルのシスとトランス 1:1の混合物が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

- 1.0 ~ 1.58 (6H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>×2)
- 3.98~4.58 (4H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>×2)
- 6.70~7.48 (2H, m, 芳香族プロトン)
- 7.76 & 7.90 (各々0.5H, s, >C=CH-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> のシスとトランス)

このものの650mg, シス-1-アミノ-2-フルオロシクロプロパン・トリフルオロ酢酸塩 620mgを塩化メチレン 7mlに溶解しトリエチルアミン2.4mlを加え室温で1時間攪拌した。反応後、ろ液を留去し、残渣をシリカゲル 30gのカラムクロマトで精製しクロロホルム溶出部より、3-(シス-2-フル

乾燥した。ろ液を減圧留去し淡黄色固体の1-(シス-2-フルオロシクロプロピル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (IIa; R<sup>4</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 245mg を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

- 1.40 (3H, t, J=7Hz, -CH<sub>3</sub>)
- 1.5 ~ 1.9 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CHF)
- 3.2 ~ 3.7 (1H, m, -CH-NH-)
- 4.39 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)
- 5.14 (1H, d, J=61Hz, -CHF)
- 7.64 (1H, dd, J=11Hz, 7Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H)
- 8.24 (1H, dd, J=11Hz, 8.5Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H)
- 8.60 (1H, s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H)

この化合物 245mg酢酸-塩塩酸(1:2) 12mlの溶液に溶解し、120℃に30分加熱した。冷後、水を加えて析出物を濾取、エタノールおよびエーテルで洗浄後乾燥して相当するカルボン酸 (IIIa) の無色結晶175mgを得た。融点 249 ~ 252℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

- 1.7 ~ 1.95 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-CHF)

3.5 ~ 3.7 (1H, m, -CH-N&lt;)

5.13 (1H, dm, J=64Hz, -CHF)

7.82 (1H, dd, J=12Hz, C<sub>8</sub>-H)8.37 (1H, dd, J=11Hz, 8.5Hz, C<sub>5</sub>-H)8.94 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

14.45 (1H, br, s, -COOH)

## 参考例 2

3-エトキシ-2-(2,3,4,5-テトラフルオロベンゾイル)-アクリル酸エチルエステル 850mg, 1-アミノ-2-フルオロシクロプロパン・トリフルオロ酢酸塩 700mg を塩化メチレン 5ml に溶解し、トリエチルアミン 1ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応後希媒を留去し、残渣をシリカゲル 40g のカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム希出部より、3-(2-フルオロシクロプロピル)アミノ-2-(2,3,4,5-テトラフルオロベンゾイル)-アクリル酸エチルエステル 450mg を得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ (ppm):0.8 ~ 1.6 (5H, m, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHF)

2.9 ~ 3.2 (1H, m, -CH-NH-)

8.6 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

この化合物 380mg を酢酸-濃塩酸 (2:1) 4.5ml の混液に溶解し、120℃ に 30 分加熱した。冷後、水を加えて析出物を遠心し、エタノールおよびエーテルで洗浄し乾燥して 1-(2-フルオロシクロプロピル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 163mg を得た。

融点 232 ~ 235℃

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ (ppm):1.5 ~ 2.0 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CHF)

3.3 ~ 4.1 (1H, m, -CH-N&lt;)

5.0 (1H, dm, J=63Hz, -CHF)

8.17 (1H, ddd, J=10.5Hz, 8Hz, 3Hz, C<sub>5</sub>-H)8.88 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

## 参考例 3

シス-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸 2g を t-ブタノール 30ml に溶解し、ジフェニルホスホリルアザイド (DPPA) 8g およびトリエチルアミン 3g を加え、8 時間加熱回流した。希媒留去後残渣をシリカゲル 50g のカラムクロマトグラフィーに

4.07 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

4.72 (1H, dm, J=62Hz, &gt;CHF)

6.8 ~ 7.2 (1H, m, 芳香環プロトン)

8.2, 8.36 (each 0.5H, s, オレフィンプロトン)

この化合物 400mg を無水ジオキサンに溶解し、冷水冷却下 50% 水酸化ナトリウム 55mg を数回にわたり添加した。20 分後水に注ぎ、酢酸で弱酸性とし、クロロホルムで抽出後乾燥した。希媒を減圧留去し、残渣をエーテルで洗い、無色結晶として 1-(2-フルオロシクロプロピル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル 340mg を得た。

融点 200 ~ 201℃

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ (ppm):1.42 (3H, t, J=7Hz, -CH<sub>3</sub>-)1.55 ~ 1.90 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CHF)

3.6 ~ 4.0 (1H, m, -CH-N&lt;)

4.42 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

4.95 (1H, dm, J=63Hz, -CHF)

8.16 (1H, ddd, J=11Hz, 3.5Hz, 3Hz, C<sub>5</sub>-H)

付し、クロロホルム希出部より 1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロシクロプロパン 300mg を得た。放置後結晶を n-ヘキサンで洗浄し昇華性を有する無色結晶を得た。融点 58 ~ 60℃

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ (ppm):0.6 ~ 1.3 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-)1.45 (3H, s, -CH<sub>3</sub> × 3)

2.45 ~ 2.8 (1H, m, &gt;CHNH-)

4.54 (2H, dm, J=83Hz, &gt;CHF)

4.6 ~ 5.1 (1H, m, -NH-)

X線解析の結果、1,2位がシス配位と確認された。この化合物 800mg にトリフルオロ酢酸 2ml を加え、室温下 30 分攪拌した。反応後、過剰のトリフルオロ酢酸を減圧留去し、シス-1-アミノ-2-フルオロシクロプロパン・トリフルオロ酢酸塩 750mg を一部結晶性の無色油状物として得た。

NMR(D<sub>2</sub>O) δ (ppm):0.8 ~ 1.5 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-)

2.4 ~ 2.8 (1H, m, &gt;CH-N&lt;)

4.85 (1H, dm, J=63Hz, &gt;CHF)



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	化合物 番号
実施例 1	H	Me	H	F	H	F	1a-1
" 2	H	H	H	F	H	F	1a-2
" 3	Me	H	H	F	H	F	1a-3
" 4	H	Me	H	F	F	F	1b-1
" 5	H	H	H	F	F	F	1b-2
" 6	H	H	Me	F	F	F	1b-3

Ba-1 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒ  
ドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ  
キノリン-3-カルボン酸 (特開昭 58-74664)

Ba-2 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒ  
ドロ-7-(1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3  
-カルボン酸塩酸塩 (特開昭 58-74664, シプロフ  
ロキサン塩酸塩)

Ba-3 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-  
ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オ  
キソキノリン-3-カルボン酸 (特開昭 ~~58-74664~~ 59-212474)

Ba-4 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-  
ジヒドロ-7-(1-ピペラジニル)-4-オキソキノリ  
ン-3-カルボン酸 (特開昭 ~~58-74664~~ 59-212474)

表 1 :

化 合 物	1a-1	1a-2	1b-1	1b-2	Ba-1	Ba-2	Ba-3	Ba-4
E. コリ, NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Pr. ファブリカ, 3167	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Ser. ファブリカ, 13001	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
Ps. ノーグ, 2131	0.20	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05
Ps. ノーグ, H D1340	0.20	1.56	0.78	1.56	0.78	3.13	0.78	0.39
Ps. ノーグ, H D1275	0.20	0.78	0.10	0.78	0.20	0.78	≤ 0.05	0.39
S. アウス, Smith	≤ 0.05	0.10	0.10	0.10	0.20	0.10	0.20	0.20
S. ファブリカ, 56556	0.10	0.20	0.20	0.20	0.39	0.20	0.20	0.20
Str. ファブリカ, ATCC19433	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 1	識別記号	庁内整理番号
// A 61 K 31/47	ADZ	
31/495		
C 07 C 87/34		6785-4H
121/52		7451-4H
(C 07 D 401/04		
215:00		
241:00)		

優先権主張 ②昭60(1985)2月26日③日本(JP)④特願 昭60-37008